

IMPACT THERAPEUTIQUE DE L'INTERFERON ALPHA DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Therapeutic impact of alpha interferon in chronic myelogenous leukaemia

Tolo-Diebkilé A¹, Koffi KG², Sawadogo GD³, Ndiaye FSD¹, Nanho DC⁴, Sékongo YM⁵, Kouakou B⁴, Méité N⁶, Ayemou R⁶, Sanogo I⁷.

1 : Maître Assistant, 2 : Professeur Agrégé, 4 : Assistants Chef de Bioclinique, 5 : Médecin résident, 6 : Internes, 7 : Professeur titulaire : service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.

3 : Professeur Agrégée. Service d'hématologie biologique du CHU de Yopougon.

Correspondance : Docteur Tolo-Diebkilé Aissata. 21 BP 632 Abidjan 21. CHU de Yopougon. E-mail : tolo_aissata@yahoo.fr

Tel: 00 225 04 70 51 70.

RESUME

Contexte : Dix années après l'utilisation de l'interféron alpha dans le traitement de la leucémie chronique, dans le service d'hématologie clinique du CHU de yopougon, nous faisons le point de cette thérapeutique.

Objectif : nous nous proposons à travers cette étude d'évaluer la réponse thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique et d'étudier l'impact de ce traitement sur la survie.

Matériel et méthodes : nous avons effectué une étude rétrospective descriptive et analytique concernant 40 patients porteurs de leucémie myéloïde chronique. **Résultats** : l'âge moyen était de 39.05 ans et le sex ratio de 0.9. Les patients ont bénéficié dans 60% du bras Hydroxyurée + Interféron alpha + Cytosine Arabinoside et dans 40% de l'association Hydroxyurée + Interféron alpha.

La réponse hématologique complète a été observée dans 85.5% des cas. La réponse cytogénétique a été documentée seulement dans deux cas, et il s'agissait de réponses complètes. Sur le plan évolutif, il a été noté 27.5% de décès liés à une transformation blastique. Les effets secondaires ont été marqués par la survenue d'alopécie, d'herpès et de syndrome grippal. La médiane de survie observée était de 68.233 mois soit 5.68 ans.

L'âge, le niveau socioéconomique, le délai de prise en charge, le protocole thérapeutique, la durée du traitement, la compliance influençaient la réponse thérapeutique.

Conclusion : de nombreux facteurs influencent la réponse au traitement.

Mots clés: Leucémie myéloïde chronique – Traitement – Interferon alpha - Survie..

SUMMARY

Context: ten years after the use of alpha interferon in chronic myelogenous (CML) leukaemia treatment, we review this treatment.

Objective: we propose through this study to evaluate the therapeutic answer of the patients reached of CML in chronic phase and to study its impact on survival.

Material and methods: to be done we carried out a descriptive and analytical retrospective study concerning 40 patients carrying Chronic Myelogenous Leukaemia.

Results: the average age was 39.05 years and ratio sex was 0.9. 60% of the patients profited from the arm Hydroxyurea + Interferon alpha + Cytosine Arabinoside and 40% from Hydroxyurea + Interferon. The complete haematological answer was observed in 85.5%. The cytogenetic answer was documented only for two cases, and it acted of complete answer. On the evolutionary level, it was noted 27.5% of deaths related to a blastic transformation. The side effects were marked by occurred of alopecia, herpes and the gripal syndrome. The median of survival observed was 68.233 months or 5.68 years. The age, socioeconomic level, delay of treatment started, therapeutic protocol, length and regularity of treatment influenced the therapeutic response.

Conclusion: many factors influence the treatment response.

Key words: Chronic myelogenous leukaemia – treatment – Alpha Interferon - Survival.

INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la prolifération des cellules de la lignée granuleuse.

Cette prolifération est d'origine monoclonale et porte une anomalie cytogénétique : le chromosome philadelphie, résultat d'une translocation réciproque t (9 ;22) qui met en

contact un site oncogénique (ABL) situé sur le chromosome 9 et une région particulière du chromosome 22 (BCR) [1, 2].

Cette affection évolue en 3 phases :

- une phase chronique, facilement contrôlable par les chimiothérapies classiques (Hydroxyurée, Busulfan) ;
- une phase d'accélération ;

- une phase de transformation aiguë ou d'accutisation quasi-inéluctable et mortelle en 3 à 6 mois.

La survie dans la leucémie myéloïde chronique correspond donc approximativement à la phase chronique. Elle peut être particulièrement courte lorsque la maladie est diagnostiquée d'emblée à la phase de transformation aiguë ; ou très longue, plus de 20 ans parfois.

L'éventail thérapeutique que l'on peut maintenant proposer : chimiothérapie conventionnelle ou lourde, autogreffe ou allogreffe de moelle osseuse, Interféron alpha, et récemment l'Imatinib mesylate, a permis de modifier le pronostic, notamment en ce qui concerne la survie.

Cette survie a été considérablement améliorée, depuis l'avènement de l'interféron en 1983. En l'absence de greffe de moelle osseuse dans notre pratique quotidienne, le traitement jusqu'alors reposait sur la chimiothérapie conventionnelle. Depuis 1994, date de l'introduction de l'Interféron alpha dans la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique au service d'hématologie clinique du centre hospitalier universitaire de Yopougon à Abidjan, en Côte d'Ivoire, des observations ont été faites.

La présente étude a pour objectif général d'évaluer la réponse thérapeutique et la survie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, traités par l'Interféron alpha, ce après un recul de 10 ans.

PATIENTS ET METHODES

1 Patients : L'étude a été réalisée dans le service d'hématologie clinique du centre hospitalier universitaire de Yopougon, à Abidjan, en Côte d'Ivoire. Elle a pris en compte tout patient atteint de leucémie myéloïde chronique, documenté par un hémogramme et un myélogramme, en phase chronique de la maladie, et ayant bénéficié d'un traitement par Interféron alpha en association avec la chimiothérapie classique, et ayant été suivi dans le service.

Ont été exclus les patients ayant un dossier médical incomplet, les patients en phase d'accélération ou d'accutisation de la maladie et les patients splénectomisés.

Ces critères d'inclusion et de non inclusion ont abouti à la sélection de 40 patients.

2 Méthodes

Notre étude comporte un volet rétrospectif portant sur les dossiers médicaux de 1994 à 2003, et un volet prospectif de janvier 2004 en juin 2004, soit sur une période de 10 ans.

Chaque dossier de malade a été exploité à l'aide d'une fiche d'enquête en vue de la recherche des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, évolutives.

Les données épidémiologiques ont pris en compte : l'âge, le sexe, le niveau socio-économique. L'évaluation du niveau socioéconomique s'est basée sur des critères indirects : profession, nombre d'enfants à charge, type de logement. Sur le plan clinique, il s'agissait du motif de consultation, des signes cliniques. Chaque patient a bénéficié d'un hémogramme, d'un myélogramme, et d'un bilan du terrain à la recherche d'éventuelles tares pouvant compromettre le traitement. Sur le plan thérapeutique, l'Interféron alpha a été prescrit à la dose de 3MIU/j en sous cutanée, en association avec la chimiothérapie conventionnelle, c'est-à-dire l'Hydroxyurée à la dose de 50 mg/kg en per os, et la Cytosine Arabinoside à la dose de 15 mg/jour en sous cutané 15 jours dans le mois.

La réponse thérapeutique était variable :

- soit il s'agissait d'une réponse hématologique complète avec normalisation de l'hémogramme et disparition des signes cliniques de la maladie ;
- soit d'une réponse hématologique partielle avec diminution d'au moins 50% des globules blancs et un taux inférieur à $20.10^9/l$; ou normalisation du taux de globules blancs et persistance d'une splénomégalie ou d'une myélémie ;
- soit on avait une réponse cytogénétique avec disparition totale ou partielle du chromosome philadelphie ;
- soit un échec avec une absence d'amélioration du tableau initial.

La gestion des données a été faite grâce au logiciel Stata. Le test du chi deux (X^2) a été utilisé pour analyser et comparer les facteurs pronostiques. Les différences observées étaient significatives pour un $p < 0.05$ et non significatives pour un $p > 0.05$. Le calcul de la survie s'est fait selon la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des différents facteurs influençant la réponse au traitement. L'étude de la survie a été réalisée à partir des 40 patients, sur les critères d'existence d'une date d'inclusion (date d'entrée) et d'une date de pointe (date de décès ou de dernières nouvelles) mentionnées en jour-mois-année. Ces patients ont été repartis en deux groupes :

- vivants : ce sont les patients réellement vivants ou perdus de vue ;
- décédés : ce sont tous les patients décédés.

RESULTATS

1 Données descriptives : Ces données descriptives étaient épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, évolutives.

La répartition selon l'âge est représentée dans le tableau n°I.

Tableau n°I : répartition des patients par tranches d'âge.

Âges (années)	Effectifs	Pourcentages
< 30	6	15
30 - 39	15	37.5
40 - 49	17	42.5
≥ 50	2	5
Total	40	100

L'âge des patients variait de 24 à 62 ans, avec une moyenne de 39.05 ans.

52.5% étaient de sexe féminin et 47.5% de sexe masculin, soit un sex ratio de 0.9.

La répartition selon le niveau socio-économique a montré que 10% étaient de bas niveau, 60% de niveau moyen et 30% de haut niveau.

Le délai de consultation était inférieur à 6 mois dans 62.5%, compris entre 6 et 12 mois dans 30%, et supérieur à 12 mois dans 7.5%.

La répartition en fonction des signes cliniques a montré que tous les patients de l'étude présentaient une splénomégalie. Cette splénomégalie était du type I de la classification de Hackett dans 2.5%, du type II dans 20%, du type III dans 25%, du type IV dans 27.5%, et du type V dans 25%. De plus 20% présentaient une hépatomégalie, 15% des adénopathies, et 32.5% un amaigrissement.

La leucocytose sanguine variait de 56000/mm³ à 428000/mm³ avec une moyenne de 267142/mm³. 2.5% avaient une leucocytose inférieure à 100000/mm³, 62.5% une leucocytose comprise entre 100000 et 300000/mm³, et 35% une leucocytose supérieure à 300000/mm³. Le taux d'hémoglobine variait de 8g/dl à 16g/dl avec une moyenne de 10.93g/dl. 20% des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl, 62.5% un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12g/dl, et 17.5% un taux supérieur à 12g/dl.

Le taux de plaquettes variait de 38000/mm³ à 1752000/mm³ avec une moyenne de 360800/mm³. 45% avaient un taux de plaquettes inférieur à 150000/mm³, 40% un taux de plaquettes compris entre 150000 et 400000/mm³ et 15% un taux de plaquettes supérieur à 400000/mm³.

Sur le plan thérapeutique, la compliance du traitement a été bonne dans 92.5%, et

mauvaise dans 7.5%. Il y avait 2 protocoles thérapeutiques : 40% ont reçu de l'Hydroxyurée associée à l'Interféron alpha, et 60% de l'Hydroxyurée associée à l'Interféron alpha et à l'Aracytine. La réponse hématologique était complète dans 85.5% et partielle dans 15%. Des effets indésirables ont été relevés chez certains patients, à type de syndrome pseudo-grippal dans 15%, d'herpès dans 2.5%, et d'alopécie dans 2.5%.

La répartition des patients en fonction du devenir a montré que 62.5% étaient vivants en cure, 27.5% étaient décédés du fait d'une transformation blastique, et 10% perdus de vue.

La médiane de survie était de 68.233mois avec une probabilité de survie à 14 mois de 95%, à 36 mois de 77.5%, et à 96 mois de 7.5%.

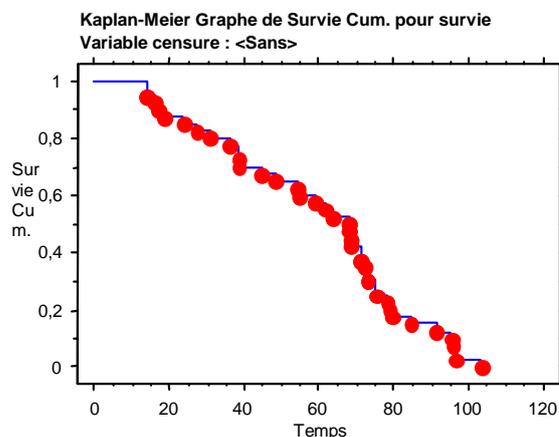


Figure 1 : Courbe de survie globale.

Médiane de survie : 68.233 mois
 Probabilité de survie : 14 mois (1 an 2 mois) : 95% ;
 36 mois (3 ans) : 77.5% ; 96 mois (8 ans) : 7.5%

2 Données analytiques : Les données analytiques sont représentées dans le tableau n°II.

Tableau n°II : Facteurs influençant la réponse thérapeutique

PARAMETRES	RHC %	RHI %	P
→ Age			
< 40 ans	44.12	100	0.012
≥ 40 ans	55.88	0	
→ Sexe			
Masculin	47.06	50	>0.99
Féminin	52.94	50	
→ Niveau socio-économique			
Bas	11.76	0	0.095
Moyen	35.30	0	
Elevé	52.94	100	
→ Délai de prise en charge			
< 6mois	35.30	0	<0.0001
6-12 mois	64.70	50	
> 12mois	0	50	
	70.59	0	
→ Protocole thérapeutique			
HU+IFNα +CA	29.41	100	0.002
HU+IFNα	8.82	100	
→ Durée du traitement			
<12 mois	20.59	0	0.0008
12-24 mois	20.59	0	
24-36mois	50	0	
>36mois	100	50	
→ Compliance			
Bonne			0.002
Mauvaise			

RHC : rémission hématologique complète
RHI : rémission hématologique incomplète

DISCUSSION

1 Données descriptives : L'âge moyen de notre population d'étude était de 39.05 ans avec des extrêmes allant de 24 à 62 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30 à 49 ans avec 80%. Notre moyenne d'âge reflétait les résultats obtenus par la plupart des statistiques européennes qui la situaient à 41ans [3, 4, 5, 6, 7]. De même Philippe Bernard [8] a noté une prédominance de la tranche d'âge de 40 à 50 ans.

Nous avons 21 patients de sexe féminin, et 19 de sexe masculin avec un sex ratio de 0,9 ; donc une prédominance négligeable pour le sexe féminin. Ce résultat se

superposait au résultat obtenu par BROUSTET [9], qui a noté que les hommes et les femmes étaient également touchés par la LMC.

Si notre échantillon était conforme aux normes européennes, il ne concordait pas avec les résultats obtenus par TEA [10] au CHU de Treichville qui a trouvé un sex-ratio de 1,4 et une prédominance masculine avant 30 ans. Mais la différence observée serait liée à une fluctuation de l'échantillonnage

Les patients de niveau socioéconomique faible étaient très peu représentés dans la population recensée, soit 10%, contrairement à ceux de niveau socioéconomique moyen et élevé respectivement à 60 % et 30%. Cette faible représentativité des patients de niveau socioéconomique faible serait due au coût relativement élevé de l'interféron alpha. En effet, seuls les patients nantis pouvaient se le procurer.

Concernant l'aspect clinique, l'ancienneté des troubles était variable d'un patient à l'autre. Selon TEA [10], ces troubles duraient en moyenne 12 mois, avec des extrêmes allant de 2 semaines à 4 ans. Dans notre étude, 62.5% des patients avaient consulté avant 6 mois.

La splénomégalie a été observée dans 100% des cas chez nos patients.

Cependant, certains auteurs européens comme MAIGRE [5], REIFFERS [6] ont tous retrouvés une proportion de 95%.

Sur le plan biologique, l'hyperleucocytose était une anomalie constamment observée chez tous nos malades. Ce taux de leucocytes oscillait entre 56000 et 428000/mm³ avec une moyenne à 267142/mm³. L'hyperleucocytose était généralement comprise entre 100000 et 300000/mm³ soit 62.5%. Elle était rarement inférieure à 100000/mm³.

On notait cependant, une proportion non négligeable d'hyperleucocytose supérieure à 300000/mm³ soit 32.5% des cas.

Par contre, GUILHOT [4] a rapporté un taux médian de leucocytes de 100000/mm³ à l'hôpital Saint Louis de Paris.

L'étude comparative de nos résultats par rapport aux données de la littérature européenne a permis de noter que notre taux moyen de leucocytes était supérieur à celui observé chez les européens. Ceci pourrait s'expliquer par le retard accusé avant la consultation.

La thrombocytose était faiblement présente dans notre série, elle n'intéressait que 15 % des cas. Nous retenons comme BROUSTET [9], l'idée selon laquelle le nombre de

plaquettes était souvent normal, soit 40 % dans notre population, ou diminué soit 45 % des cas.

Concernant le traitement, nos patients dans la majorité des cas soit 60% ont bénéficié du bras thérapeutique Hydroxyurée + Interféron alpha + Cytosine Arabinoside et dans 40% de l'association Hydroxyurée + Interféron alpha.

La première réponse observée au cours du traitement, était la rémission hématologique qui se traduisait par la disparition des signes cliniques, notamment la splénomégalie et la normalisation de la numération globulaire.

Cette rémission hématologique pouvait être complète (RHC) ou incomplète (RHI). Dans 85.5% des cas de notre série la réponse hématologique a été complète. Comme l'ont attesté certains auteurs européens [11, 12], la LMC est une affection dans laquelle les meilleurs résultats étaient obtenus avec des protocoles incluant plusieurs médicaments.

La réponse cytogénétique a été documentée seulement pour deux cas, et elle était complète. On observe par contre un taux de RHI faible de 14.5%.

Le fort taux de RHC attestait de l'efficacité de nos protocoles quant à la prise en charge de la LMC; confirmant les résultats des auteurs européens [11, 12].

Ces résultats se rapprochaient également de ceux des études américaines qui obtenaient lors de l'évaluation de la première réponse thérapeutique une RHC avoisinant 90%.

Dans notre étude les délais d'obtention des réponses n'ont pas été précisés, mais retenons que : selon HASFORD et HEHLMANN [11], le délai médian pour l'obtention d'une réponse hématologique complète est de 6 mois. Selon MAHON [12] et KANTARJIAN [13] le délai médian d'obtention d'une réponse cytogénétique complète est de l'ordre de 12 à 17 mois.

Le décès est survenu dans 27,5% des cas, et 10% des patients ont été perdus de vue. Cependant, 62.5% des patients étaient vivants et en cure à la fin de notre étude. Les résultats observés en ce qui concerne les perdus de vue s'expliqueraient par la confusion faite par les patients entre disparition d'un symptôme ou un signe clinique et guérison.

A 14 mois le taux de survie était de 95%. A 3 ans on avait encore un taux de survie élevé soit 77.5%, tandis qu'à 8 ans il n'était plus que de 7.5%. La médiane de survie observée était de 68.233 mois soit 5.6 ans. Cette étude confirme les résultats obtenus par les séries européennes notamment ALLAN et SHEPERD [14] d'une part, HASFORD et

HEHLMAN [11] d'autre part, prouvant la supériorité de l'interféron alpha en monochimiothérapie sur la chimiothérapie standard avec des médianes de survie respectivement de 66 mois contre 58 mois pour le dernier. De même GUILHOT [4] a retrouvé une survie à 3 ans estimée à 88%. Si le bénéfice est réel sur l'obtention d'un gain de survie, sous Interféron alpha en monochimiothérapie, le problème reste entier, quant à l'intérêt des associations et l'identification des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique.

2 Données analytiques : L'étude de la réponse thérapeutique en fonction de l'âge a montré une proportion plus élevée de RHC chez les patients de 40 ans et plus soit 55.88% des cas, contre 44.12% pour les patients de moins de 40 ans ($p=0.012$). Ce résultat paradoxal s'expliquerait par la faiblesse des effectifs des deux tranches d'âge. D'ailleurs, dans la classification très utilisée par SOKAL et al. [15], l'âge jeune est un facteur de bon pronostic. Pour MAIGRE [5], l'âge croissant constitue un facteur péjoratif pour la survie. KANTARJIAN [16] considère l'âge supérieur ou égal à 60 ans comme facteur péjoratif pour la survie.

Dans notre étude, les RHC ont été observées dans 100% des cas, pour des délais de prise en charge inférieurs à 12 mois. Au delà, nous n'avons plus obtenu de RHC. La différence observée était significative ($p<0.0001$).

Nos résultats se rapprochaient de ceux obtenus par certains auteurs tel que GUILHOT [4] qui a affirmé que les résultats étaient d'autant meilleurs que le traitement ait débuté rapidement après le diagnostic (<12 mois).

Le taux de RHC augmentait en fonction de la durée du traitement. Inversement le taux de RHI diminuait ($p=0.0008$). Dans notre étude nous avons observé qu'à partir d'une durée minimale de 12 mois de traitement, il a été observé un taux de RHC de 91,18% contre 8,82% pour des durées inférieures à 12mois. Nos résultats étaient superposables à ceux obtenus dans les séries européennes. Dans notre série, la RHC a été observée dans 100% de cas de bonne compliance ($p=0.002$). Une bonne compliance serait un facteur de bonne réponse thérapeutique.

CONCLUSION

L'étude du traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique de patients ayant un âge moyen de 39.05 ans et un sex-ratio de 0.9 par les bras Hydroxyurée + Interféron alpha + Cytosine Arabinoside et Hydroxyurée + Interféron

alpha a donné 85.5% de réponses hématologiques complètes.

Les effets indésirables étaient rares ; 15% de syndrome pseudo grippal.

La médiane de survie était de 68.233 mois soit 5.68 ans.

L'âge, le niveau socioéconomique, le délai de prise en charge, le protocole thérapeutique, la durée du traitement, la compliance influençaient la réponse thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1- Bartran R. Translocation of c abl oncogen correlated with the presence of a Philadelphia chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983;306:251- 77.

2-Morris SW, Daniel L, Ahmed CM, Elias A, Leibowitz P. Relationship of bcr breakpoint to chronic phase during, survival and blast crisis lineage in CML patients presenting in early chronic phase. *Blood* 1990;75:2035.

3-Brière J. La leucémie myéloïde chronique. *Conf Méd*, 9-9, 1978;1020,(32):4971-80.

4-Guilhot F. Leucémie myéloïde chronique: diagnostic et traitement. *Rév Prat Paris* 1993;43(17):2263-8.

5-Maigre M, Harousseau JL. Leucémie myéloïde chronique : acquisitions récentes. *Le concours médical* 1990 ;112-19.

6-Reiffers J, Montastruc M, Bilhou-Nabera C. Leucémie myéloïde chronique : diagnostic, évolution, pronostic et traitement. *Rév Prat* 1990 ;40(20) :1879-85.

7-Tanzer J. Leucémie myéloïde chronique: *Biologie moléculaire*. *Nouv Rev Fr Hématol* 1993;35(3):155-60.

8-Philippe Bernard. Myélémie chez l'adulte. *Rév Prat* 1995 ;45 :1413-6.

9- Broustet A. La leucémie myéloïde chronique. In: Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard D, eds. *Hématologie : Précis des maladies du sang*.

Paris : Ellipses, 1994 ;Tome II :23-31.

10-Téa N, Abissé A, Bassimbié D, Anglow M, Koné M. Leucémie myéloïde chronique en Côte d'Ivoire à propos de 69 observations. *Pub Méd Afr* 1993;125:48-50.

11-Hasford J, Hehlmann R. Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 1994 ;84 :40-60.

12-Mahon F. Predicting complete cytogenetic response in chronic myelogenous leukemia patients treated with recombinant interferon- α .

13-Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. et Al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987;83:445-54.

14-Allan NC, Shepherd PCA. UK Medical research council randomized trial of interferon- α for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995;345:1392-7.

15-Sokal J E, Cox EB, Baccarini M, Tura et al. and the Italian Cooperative CML Study Group. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukaemia. *Blood* 1984; 63:789-99.

16-Kantarjian HM, Smith TL. Chronic myelogenous leukaemia: multivariate analysis of the associations of patients characteristics and therapy with survival, *Blood* 1985;66:1326-35.